

# 腎性貧血と低酸素誘導因子

田中哲洋 南学正臣

東京大学附属病院腎臓・内分泌内科

key words : 腎性貧血, 低酸素, 低酸素誘導因子, プロリン水酸化酵素, PHD 阻害薬

## 要 旨

貧血は慢性腎臓病 (CKD) および末期腎不全 (ESKD) において高頻度で認められる合併症である。腎性貧血の主な原因は、皮質尿細管周囲線維芽細胞でのエリスロポエチン (EPO) 産生低下である。組み替えヒト EPO 製剤は腎不全患者の貧血治療を著しく向上させ、総死亡率や心血管イベントの減少に大きく貢献した。低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor; HIF) は生体での低酸素環境適応を担う転写因子であり、解糖系酵素や血管新生因子、造血・鉄代謝関連遺伝子群の発現を協調的に誘導する。EPO は HIF によって転写誘導を受ける代表的な遺伝子であり、近年、HIF の発現調節を司る責任酵素 (PHD) が同定されたことから、薬理的な HIF 活性化手法が次世代の腎性貧血治療として注目を集めるようになった。現在、複数の PHD 阻害薬が開発され、保存期・末期腎不全患者を対象とする国内外第 II 相・第 III 相試験が進行中である。

## 1 腎性貧血とエリスロポエチン製剤がもたらした福音

慢性腎臓病 (CKD) における貧血の合併頻度は高く、1968 年から用いられている世界保健機関の定義 (ヘモグロビン (Hb) 値 <13 g/dL (男性), <12 g/dL (女性)) に照らし合わせると、その頻度は、クレアチニンクリアランス (Ccr) <25 mL/min では 80%

以上に達する。米国の第 3 回国民健康栄養調査 (the National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) によると、Ccr <70 mL/min (男性), Ccr <50 mL/min (女性) になると統計学的に有意な Hb 低下が認められた<sup>1)</sup>。

腎性貧血の病態は多因子的であり、慢性炎症や鉄欠乏、赤血球寿命短縮など様々な要因が関与するが、内因性エリスロポエチン (erythropoietin; EPO) の相対的欠乏が主因であることは論を待たない。

EPO は burst-forming unit-erythroid (BFU-E) や colony-forming unit-erythroid (CFU-E) に作用して抗アポトーシス作用を発揮し、赤血球前駆細胞の生存・増殖・分化を制御する糖タンパクである<sup>2)</sup>。EPO は 1977 年に再生不良性貧血患者の尿から精製され、その後ヒト組み替え EPO (rhEPO) 製剤が開発された。ヒト尿中 EPO と rhEPO は一次・二次構造を同じくし、N グリカン、O グリカンの糖鎖修飾が異なる。翻訳後の糖鎖修飾は血中半減期や受容体親和性などの薬理的活性に影響することから、rhEPO 製剤には様々な糖鎖修飾の改良が加えられてきた。エポエチン  $\alpha$  および  $\beta$  は遺伝子工学的手法に基づく最初の rhEPO であり、赤血球前駆細胞の EPO 受容体と高い親和性を有する一方、半減期が経静脈投与で約 8 時間、経皮投与で 16~24 時間と短い。ダルベポエチン  $\alpha$  はアミノ酸置換により糖化修飾部位を付加することで血漿半減期を延長させた製剤で、半減期は静注で 25 時

間、皮下注で50時間である。また、CERA（持続的エリスロポエチン受容体活性化剤）はエポエチン $\beta$ をポリエチレングリコール分子に結合させたものであり、EPO受容体との親和性をトレードオフとして非常に長い半減期（静注、皮下注ともに約130時間）を獲得した。

rhEPOは赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis-stimulating agents; ESA）として改良を重ねられ、本邦では1990年に維持透析患者の腎性貧血治療に保険収載され、1994年には保存期腎不全患者にその適応が拡大された。EPO製剤による腎性貧血の改善は、腎不全患者に多大なる治療上の利益をもたらした。EPOの臨床応用によって輸血の必要性は著しく減少し、Hb 6.0~9.0 g/dLといった重度の腎性貧血患者の割合は少なくなった。末梢への酸素運搬能が改善されることで腎不全患者の心機能や運動耐性が向上し、生活の質や認知機能も著しく改善した。

## 2 腎性貧血治療の最適化と問題点

今日の腎性貧血治療の潮流として、第一に、CKD早期から積極的にEPOが投与されるようになったことがあげられる。これは、腎性貧血が、腎機能のさらなる低下のみならず、心血管病のリスクにもなりうること（cardio-renal anemia syndrome<sup>3)</sup>）が指摘されるようになったことによる。

第二に、死亡率や入院、心臓血管イベントなどを評価項目としたさいの最適治療目標値に関する議論である。近年行われた大規模臨床試験では、EPOによるHb値の正常化は腎保護・心血管保護をもたらさず（CREATE試験<sup>4)</sup>）、むしろ心血管イベントを増加させるという結果であった（例：CHOIR試験<sup>5)</sup>、TREAT試験<sup>6)</sup>）。これら欧米での大規模臨床試験の結果がある一方で、元々心血管イベントの発症率が低く、高血圧など周病合併症の管理状況も大きく異なると考えられる日本人を対象とした研究では、目標Hb 11.0~13.0 g/dL群において、同9.0~11.0 g/dL群よりも腎機能の低下が緩徐であったことから<sup>7)</sup>、今回第3次改訂が行われた本邦の腎性貧血治療ガイドラインでは、保存期CKD患者における貧血管理目標を「維持すべき目標Hb値は11 g/dL以上13 g/dL未満とし、複数回の検査でHb 11 g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する」と定められた。

このように、腎性貧血の治療は絶えず変遷し、改善が図られているが、上記の治療目標値を達成するためには頻回の皮下・静脈注射が必要となり、侵襲性や医療費の高騰は現実的に看過できない問題でもある。また、一部の患者にEPO抵抗性が認められることも重要な問題点である。その病態は十分に解明されていないものの、CHOIR試験のサブ解析では、目標Hb値の高低にかかわらず、EPOの大量投与を要した患者で主要エンドポイントの発生が増加していた<sup>8)</sup>。さらには頻度こそ高くないものの、EPO治療に伴う高血圧やけいれん発作、血栓性合併症などの問題も未解決である。

## 3 EPOの内因性発現調節機構

体内でのEPO産生は、胎生期には肝臓で行われ、生後間もなく腎臓に移行する。成人では全身に循環するEPOの約90%が腎臓由来であり、皮質尿管周囲線維芽細胞によって産生される。EPOの産生が肝臓・腎臓で限局的に行われる空間的制御機構は十分に解明されていないが、EPO遺伝子の上流0.4 kbと下流0.7 kb（肝臓）、上流9.5~14 kb（腎臓）が重要であると考えられている。一方、EPO産生の刺激応答性（発現誘導）に関しては様々な知見が積み重ねられている。EPO遺伝子の発現調節機構として、低酸素によるそれは生理的に最も重要であるが、1992年にSemenzaらは、EPO遺伝子の3'領域エンハンサーに結合する転写因子として、低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor; HIF）を同定した<sup>9)</sup>。一方、EPO遺伝子に対する転写抑制因子も明らかになっており、GATA-2はEPO遺伝子のプロモーターに直接結合して転写を抑制する。またEPOプロモーターにはNF- $\kappa$ B結合部位も存在し、TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ などの向炎症性サイトカインはGATA-2やNF- $\kappa$ Bを介してEPO転写を抑制する。

## 4 低酸素誘導因子

細胞レベルでの主要な低酸素応答は、HIF（HIF-1, HIF-2, HIF-3）によってもたらされる。HIFはbHLH-PASファミリーに属する転写因子で、 $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖から構成されるヘテロ二量体である。 $\alpha$ 鎖は酸素分子の存在下で常に分解を受けており、低酸素特異的な発現を担保している一方、 $\beta$ 鎖は恒常的に発現している。低酸素環境下で $\alpha$ 鎖が分解を逃れると、細胞質から核

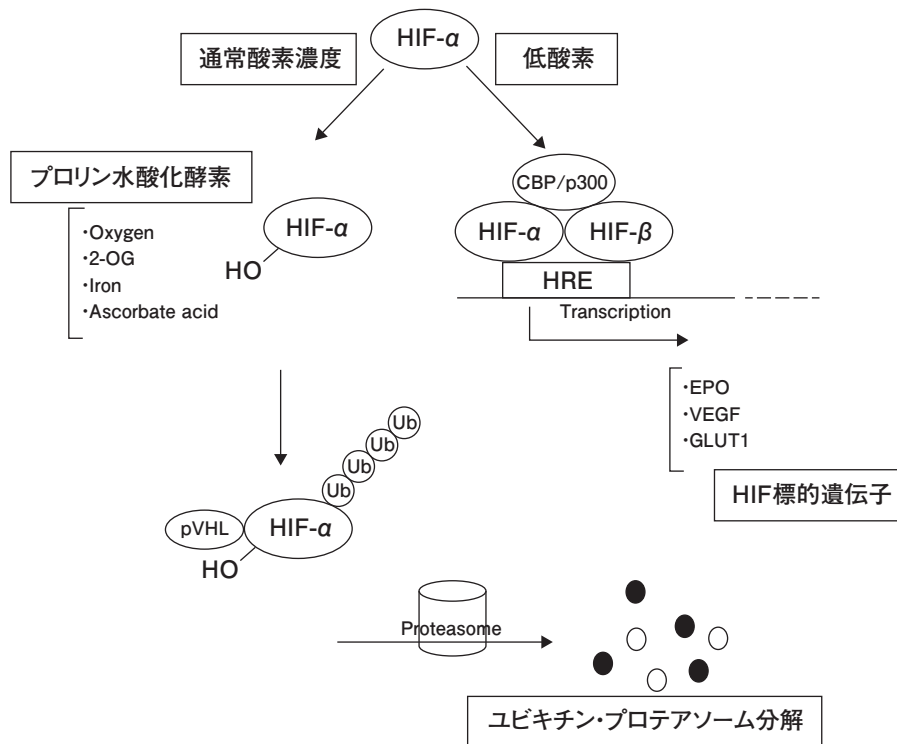


図1 低酸素誘導因子 (HIF) の発現調節機構

通常酸素濃度条件では、HIF- $\alpha$  鎖のプロリン残基が PHD によって水酸化反応を受ける。水酸化された HIF- $\alpha$  は pVHL によって認識され、ユビキチン・プロテアソーム分解を受ける。一方、低酸素条件では最初の水酸化反応が起こらないため HIF- $\alpha$  は分解を逃れ、核へ移行し、 $\beta$  鎖とヘテロダイマーを形成して EPO, VEGF, glucose transporter 1 (GLUT1) などの標的遺伝子群の転写を誘導する。(文献 12 より引用・改変)

へと移行し、 $\beta$  鎖とヘテロ二量体を形成して標的遺伝子のエンハンサーに結合し、転写を亢進させる<sup>10)</sup> (図 1)。このような機構を介して HIF は血管新生や嫌気性代謝、造血反応に関与する 100~200 個の遺伝子群を協調的に発現誘導している。

腎臓における HIF の発現は、Rosenberger らによって詳細に検討されている。高感度免疫染色法を用いて、様々な低酸素・虚血刺激時における HIF- $\alpha$  の発現分布を調べたところ、刺激に応じて HIF-1 $\alpha$  が尿管上皮細胞に、HIF-2 $\alpha$  が血管内皮、間質細胞に認められた<sup>11)</sup>。また、腎臓が低酸素検知システムの発達した臓器であることは、別の手法によっても確認されている。HIF の活性を検出する遺伝子改変マウスを作成し、全身の酸素化および HIF の活性化状態をモニタリングしたところ、通常条件下でも腎臓には一定の低酸素シグナルが検出され、そのシグナルは全身低酸素刺激によってより顕著となっていた<sup>12)</sup>。

EPO は HIF の主要な標的遺伝子であるが、腎臓での EPO 産生部位が HIF-2 $\alpha$  の発現部位と一致することや<sup>13)</sup>、遺伝子改変による HIF-2 $\alpha$  ノックダウンマウ

スが貧血を呈することから<sup>14)</sup>、腎臓での EPO 産生には HIF-2 が関与しているものと考えられる。実際、ヒト多血症の家系において、HIF-2 遺伝子の活性型変異が報告されている<sup>15)</sup>。これらの報告を逆説的に見れば、HIF-2 の活性化が腎性貧血の治療につながりうることが推測される。

## 5 HIF の発現を調節する因子：プロリン水酸化酵素

HIF- $\alpha$  は酸素分子の存在下で絶えず分解反応を受けており、通常その発現は認められない。この分解は 2 カ所のプロリン残基の水酸化反応によって惹起され、ユビキチンリガーゼ複合体を構成する von Hippel Lindau タンパク (pVHL) が結合し、プロテアソーム分解が進行することで達せられる。この一連の分解反応の律速段階を担うのが、最初の水酸化反応に関与するプロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing protein; PHD) である<sup>16)</sup>。PHD は鉄 (II)、2 オキソグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼであり、高等哺乳類には 3 種類のアイソフォーム (PHD1, PHD2, PHD3) が存在する。HIF- $\alpha$  の水酸化反応には PHD2

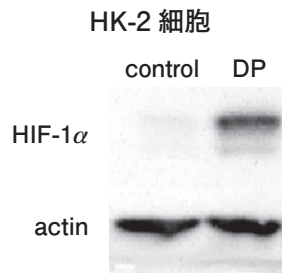


図2 PHD 阻害による HIF- $\alpha$  の発現

PHD の酵素活性には酸素分子、鉄、2 オキシグルタル酸を必要とする。培養近位尿管細胞 (HK-2) に鉄キレート剤 2,2'-dipyridyl (DP) を投与すると、PHD 活性が阻害されて HIF-1 $\alpha$  タンパクが発現する。

が中心的な役割を果たし、PHD の酵素活性を阻害すると HIF- $\alpha$  は水酸化を逃れ、通常酸素下でもタンパクが安定化してその発現が担保される (図 2)。

PHD の発現・機能阻害は造血反応にも影響を及ぼす。PHD2 コンディショナルノックアウトマウスは多血症を呈し<sup>17)</sup>、ヒトでも PHD2 活性低下を伴う多血症家系が報告されている<sup>18)</sup>。逆に、PHD の活性が亢進すると低酸素下での赤血球産生が抑制される。標高 4,500 m に住むチベット高地民族 (酸素濃度が海面レベルの 2/3 前後の環境で生活を営む) において、高地適応を担う遺伝的基盤を調べたところ、約 85% の高頻度で PHD2 遺伝子に変異が認められた。本変異によって、PHD2 の酸素に対する Km 値 (最大反応速度の 1/2 の速度を与えるときの基質濃度) が小さくなり、赤血球の産生を効率的に抑制することが明らかになった<sup>19)</sup>。このような機構によって、チベット高地民族は多血症から逃れていると考えられる。

## 6 次世代 ESA としての PHD 阻害薬

上記のような背景から、現在、次世代 ESA として PHD 阻害薬が注目されている。これらの薬剤は小分子化合物であり、安定性が高く経口投与可能であることから、EPO 製剤と比較して低侵襲であり、また医療コストの削減にもつながる可能性がある。2010 年に論文化された第 I 相試験の結果では、PHD 阻害薬によって通常の (腎臓を有する) 血液透析患者 6 名で 30.8 倍、腎臓を有さない血液透析患者 6 名で 14.5 倍、健常人 6 名にて 12.7 倍の血清 EPO 値上昇が認められた<sup>20)</sup>。この結果を受けて、現在、PHD 阻害薬による腎性貧血治療の第 II 相試験が進行中であり、その結果が相次いで報告されている。

保存期 CKD 患者を対象とした roxadustat (FG-4592, FibroGen 社) の placebo 対照第 II 相試験では、治療を受けた 116 人中 104 人が 4 週間の治療を終了し、治療群にて用量依存性に Hb 値の上昇が認められた。一方で副作用は placebo 群と同程度であり、安全性も示唆された<sup>21)</sup>。また同薬剤は、ESA 需要が高い透析導入時期においても効率的に貧血の改善をもたらした。新規に血液透析または腹膜透析を開始した 60 名の患者において、roxadustat は投与開始 7 週間で Hb を 2.0 g/dl 以上上昇させた。この治療効果は、導入時の鉄充足状態や CRP、鉄補充の有無や透析手段とは無関係であり、血清ヘプシジン値 (後述) を有意に低下させていた<sup>22)</sup>。

さらに GSK1278863 (GlaxoSmithKline 社) を用いた第 II 相試験では、これまで ESA 未投与だった保存期 CKD 患者において、4 週間で平均 1 g/dL の Hb 上昇をもたらした。また、維持透析患者においても EPO からの投薬変更後、Hb 値を安定に保つことができた。いずれの対象患者群においても、Hb への影響は内因性 EPO の上昇によって達成された一方で、血清 VEGF 値は治療によって影響を受けなかった。このことから、PHD 阻害薬は癌や糖尿病など異常血管新生が問題となりうる患者群においても安全に使用できる可能性が示唆された<sup>23)</sup>。

## 7 鉄代謝・血清ヘプシジン値への影響

HIF の活性化に基づく造血反応の亢進には、EPO を介さない経路も関与する。骨髓造血が亢進して鉄需要が高まると、鉄の利用や吸収に関与する様々な遺伝子の発現が誘導される。HIF-1 はトランスフェリン<sup>24)</sup> やトランスフェリン受容体<sup>25)</sup>、セルロプラスミンの発現を誘導して鉄利用を亢進させ、HIF-2 は duodenal cytochrome c や divalent metal transporter<sup>26)</sup> などの遺伝子群の発現を制御して鉄吸収を促進する。また、HIF はヘプシジンを抑制することでも鉄利用を促進する。ヘプシジンは肝臓で産生される分子量 2.8 kDa の小ペプチドで、体内での過剰な鉄の取り込みを抑制する生体調節機構として位置づけられ、鉄排出ポンプ ferroportin の細胞内取り込み・分解を介して腸上皮細胞からの鉄吸収や肝細胞からの放出、マクロファージからのリサイクルを抑制している<sup>27)</sup>。CKD 患者では、ステージが進むほどヘプシジンは高値になる傾向があ

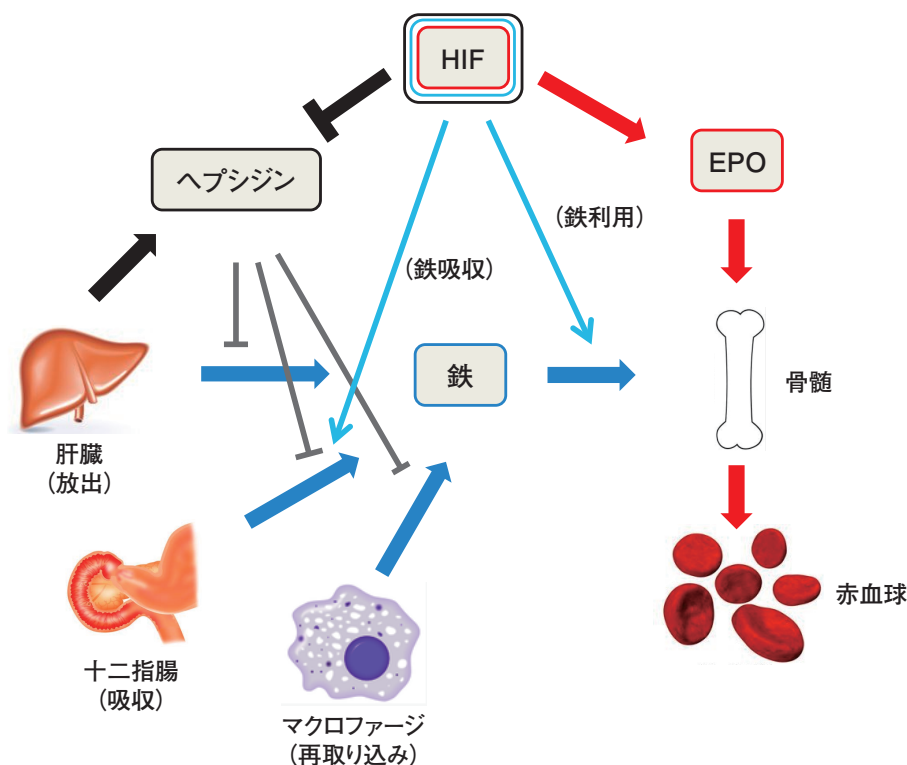


図3 HIFの活性化による赤血球造血

HIFはEPOの産生を介して骨髄での赤血球造血を促進する。また、HIFは鉄吸収や鉄利用に関わる遺伝子群の発現を誘導し、造血を促進する。肝臓にて産生されるヘプシジンはCKDで高値となり、腸管からの鉄吸収や肝臓からの鉄放出、マクロファージからの再取り込みを抑制する。HIFは様々な直接的・間接的機序を介してヘプシジン産生を抑制する。

り、Hb値とは逆相関する。また、EPOの使用量が少ないほどヘプシジンが高値を取る傾向があることから<sup>28)</sup>、ESAによる腎性貧血治療はヘプシジンを低下させる可能性がある。HIFも同様にEPOによる造血反応を介して<sup>29)</sup>、あるいはEPOとは独立した機構を介して<sup>30)</sup>ヘプシジン値を低下させることが報告されており、PHD阻害薬が協調的な赤血球造血をもたらす分子機構の一つと考えられている(図3)。

#### おわりに

HIFの活性化に基づく貧血治療は、生体内の酸素センサーであるPHDを阻害することで達成できる可能性がある。現在、複数のPHD阻害薬が保存期および末期腎不全患者を対象とする第II相、第III相試験の段階にあり、その有効性が報告されている。同手法による腎性貧血治療は従来のESAと比較して侵襲性やコストの面で優れ、鉄利用・鉄吸収の最適化やヘプシジンの低下作用など様々な作用を介して、腎不全における貧血をより効率よく改善することが期待されている。一方、今後検討すべき課題として、長期使用によ

る安全性の確保や、心血管イベントをはじめとするハードエンドポイントへの影響を検討することなどがあげられる。さらには担癌患者や網膜症合併糖尿病患者など、血管新生がリスクにつながりうる患者群での有効性や安全性も、今後詳細な検討が必要である。

#### 文 献

- 1) Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC : Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States : results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JASN* 2002; 13(2) : 504-510.
- 2) Tanaka T, Nangaku M : Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents. *Exp Cell Res* 2012; 318(9) : 1068-1073.
- 3) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al : The interaction between heart failure, renal failure and anemia — the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif* 2004; 22(3) : 277-284.
- 4) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20) : 2071-2084.
- 5) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*

- 2006; 355(20) : 2085-2098.
- 6) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21) : 2019-2032.
  - 7) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. : High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012; 16(6) : 529-540.
  - 8) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney international* 2008; 74(6) : 791-798.
  - 9) Semenza GL, Wang GL : A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12(12) : 5447-5454.
  - 10) Higashijima Y, Tanaka T, Nangaku M : Structure-based drug design for hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors and its therapeutic potential for the treatment of erythropoiesis-stimulating agent-resistant anemia : raising expectations for exploratory clinical trials. *Expert Opin Drug Discov* 2013; 8(8) : 965-976.
  - 11) Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS, et al. : Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. *JASN* 2002; 13(7) : 1721-1732.
  - 12) Safran M, Kim WY, O'Connell F, et al. : Mouse model for noninvasive imaging of HIF prolyl hydroxylase activity: assessment of an oral agent that stimulates erythropoietin production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(1) : 105-110.
  - 13) Paliege A, Rosenberger C, Bondke A, et al. : Hypoxia-inducible factor-2alpha-expressing interstitial fibroblasts are the only renal cells that express erythropoietin under hypoxia-inducible factor stabilization. *Kidney Int* 2010; 77(4) : 312-318.
  - 14) Kojima I, Tanaka T, Inagi R, et al. : Protective role of hypoxia-inducible factor-2alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007; 18(4) : 1218-1226.
  - 15) Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS, et al. : A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N Engl J Med* 2008; 358(2) : 162-168.
  - 16) Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ : Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008; 30(4) : 393-402.
  - 17) Minamishima YA, Moslehi J, Bardeesy N, et al. : Somatic inactivation of the PHD2 prolyl hydroxylase causes polycythemia and congestive heart failure. *Blood* 2008; 111(6) : 3236-3244.
  - 18) Percy MJ, Zhao Q, Flores A, et al. : A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(3) : 654-659.
  - 19) Lorenzo FR, Huff C, Myllymaki M, et al. : A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet* 2014; 46(9) : 951-956.
  - 20) Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. : Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *JASN* 2010; 21(12) : 2151-2156.
  - 21) Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. : Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10) : 1665-1673.
  - 22) Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. : Roxadustat (FG-4592) : Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *JASN* 2015. [Epub ahead of print]
  - 23) Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. : Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *JASN* 2015. [Epub ahead of print]
  - 24) Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, et al. : Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 1997; 272(32) : 20055-20062.
  - 25) Lok CN, Ponka P : Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. *J Biol Chem* 1999; 274(34) : 24147-24152.
  - 26) Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al. : HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(5) : 1159-1166.
  - 27) Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. : Two to tango : regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010; 142(1) : 24-38.
  - 28) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. : Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75(9) : 976-981.
  - 29) Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. : Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest* 2012; 122(12) : 4635-4644.
  - 30) Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. : Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007; 117(7) : 1926-1932.